

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580047325.4

[51] Int. Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61F 2/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年2月13日

[11] 公开号 CN 101123984A

[22] 申请日 2005.11.27

[21] 申请号 200580047325.4

[30] 优先权

[32] 2004.11.30 [33] US [31] 11/001,556

[86] 国际申请 PCT/IL2005/001262 2005.11.27

[87] 国际公布 WO2006/059322 英 2006.6.8

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.26

[71] 申请人 贝塔 O2 技术有限公司

地址 以色列佩塔提科瓦

[72] 发明人 约阿夫·埃夫龙 普尼纳·瓦尔迪
康斯坦丁·布洛什 阿维·罗特姆

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司
代理人 刘晓东 顾晋伟

权利要求书 13 页 说明书 23 页 附图 1 页

[54] 发明名称

可植入装置

[57] 摘要

本发明提供包括适于植入个体体内之腔室(20)的装置(10)，所述腔室包括功能细胞(30)和含叶绿素的元件(32)，所述含叶绿素的元件包含专性光合自养生物的叶绿素。还描述了其它实施方案。

1. 包含适于植入个体身体内之腔室的装置，所述腔室包括：
功能细胞；和
含叶绿素的元件，所述含叶绿素的元件包含专性光能自养生物的叶绿素。
2. 根据权利要求1的装置，其中所述功能细胞包含单个细胞类型。
3. 根据权利要求1的装置，其中所述功能细胞包含多种细胞类型。
4. 根据权利要求1的装置，其中所述含叶绿素的元件包含单细胞专性光能自养生物的叶绿素。
5. 根据权利要求1的装置，其中所述含叶绿素的元件包含多细胞专性光能自养生物的叶绿素。
6. 根据权利要求1的装置，其中所述含叶绿素的元件以便于给所述功能细胞供氧的方式置于所述功能细胞附近。
7. 根据权利要求1的装置，其中所述含叶绿素的元件以便于消耗由所述功能细胞所产生二氧化碳的方式置于所述功能细胞附近。
8. 根据权利要求1的装置，其中所述功能细胞与所述含叶绿素的元件混合在一起。
9. 根据权利要求1的装置，其中所述功能细胞不与所述含叶绿素的元件免疫隔离。
10. 根据权利要求1的装置，其中所述腔室包含液体介质，所述功能细胞分散于其中。
11. 根据权利要求1的装置，其中所述腔室包含基质，所述功能细胞分散于其中。
12. 根据权利要求1的装置，其中所述腔室包含基底，所述功能细胞附着于其上。
13. 根据权利要求1的装置，其中所述腔室包含一个或多个壁，其适于使所述功能细胞与所述身体的成分免疫隔离。
14. 根据权利要求1的装置，其中所述腔室适于皮下植入体内。

15. 根据权利要求1的装置，其中所述腔室适于植入所述身体的腹膜内。

16. 根据权利要求1的装置，其中所述腔室包含凝胶基质，其中包埋有所述功能细胞和所述含叶绿素的元件。

17. 根据权利要求1的装置，其中所述含叶绿素的元件包含基因工程化专性光能自养生物的叶绿素。

18. 根据权利要求1的装置，其中所述腔室为棱形。

19. 根据权利要求1的装置，其中所述腔室包含贮氧器。

20. 根据权利要求1的装置，其包含可充电电池。

21. 根据权利要求1的装置，其中所述腔室涂有血管生长因子。

22. 根据权利要求1的装置，其中所述专性光能自养生物包括硫杆菌（Thiobacilli）属的细菌。

23. 根据权利要求1的装置，其中所述专性光能自养生物包括绿菌（Chlorobium）属的细菌。

24. 根据权利要求1-23中任一项的装置，其中所述专性光能自养生物包括蓝细菌（cyanobacteria）。

25. 根据权利要求24的装置，其中所述蓝细菌包括聚球蓝细菌（Synechococcus）属的蓝细菌。

26. 根据权利要求1-23中任一项的装置，其中含叶绿素的元件的至少一部分包括专性光能自养生物的完整细胞。

27. 根据权利要求26的装置，其中所述腔室包含10,000至600,000个胰岛。

28. 根据权利要求26的装置，其中所述腔室包含少于10,000个胰岛。

29. 根据权利要求1-23中任一项的装置，其中所述腔室包含被配置成将所述功能细胞与所述含叶绿素元件相分离的膜。

30. 根据权利要求29的装置，其中所述膜被配置成容许气体通过。

31. 根据权利要求1-23中任一项的装置，其包含被配置成给所述含叶绿素元件提供光照的光源。

32. 根据权利要求 31 的装置, 其包含适于驱动所述光源提供串联脉冲光照的控制单元。

33. 根据权利要求 31 的装置, 其包含适于驱动所述光源在交替的“开”和“关”期间间歇地提供光照的控制单元。

34. 根据权利要求 31 的装置, 其包含控制单元, 该控制单元适于通过控制由所述光源提供的光照水平而控制由所述含叶绿素的元件提供的氧水平。

35. 根据权利要求 31 的装置, 其中所述光源与所述腔室物理性结合。

36. 根据权利要求 31 的装置, 其中所述光源被配置成植入所述腔室附近的体内。

37. 根据权利要求 31 的装置, 其中所述光源被配置成置于所述腔室附近的体外。

38. 根据权利要求 1-23 中任一项的装置, 其中所述功能细胞能释放物质, 并且其中所述腔室包含一个或多个能透过所述物质但基本不可透过所述功能细胞的壁, 以便所述物质被释放至所述身体。

39. 根据权利要求 38 的装置, 其中所述功能细胞选自: 胰岛细胞、肝细胞、甲状腺细胞、甲状旁腺细胞、神经细胞、卵巢细胞、肾上腺细胞、肾皮质细胞、血管内皮细胞、胸腺细胞、卵巢细胞、睾丸细胞、基因工程化细胞、克隆细胞和干细胞。

40. 根据权利要求 38 的装置, 其中所述功能细胞包含胰腺 β 细胞。

41. 根据权利要求 40 的装置, 其中所述腔室包含 1 千万至 6 亿个 β 细胞。

42. 根据权利要求 40 的装置, 其中所述腔室包含少于 1 千万个 β 细胞。

43. 根据权利要求 40 的装置, 其中所述腔室包含含 β 细胞的胰岛。

44. 根据权利要求 43 的装置, 其中所述腔室包含 10,000 到 600,000 个胰岛。

45. 根据权利要求 43 的装置, 其中所述腔室包含少于 10,000 个胰

岛。

46. 根据权利要求 1-23 中任一项的装置，其中所述功能细胞能执行至少一种选自以下的作用：吸收来自身体的物质、以及降解来自身体的物质。

47. 根据权利要求 46 的装置，其中所述功能细胞包含肝细胞。

48. 根据权利要求 1-23 中任一项的装置，其包含用于确定所述功能细胞附近氧浓度的氧传感器。

49. 根据权利要求 48 的装置，其包含控制单元，该控制单元被配置成当所述功能细胞附近氧浓度低于第一阈值时活化含叶绿素的元件、并且当功能细胞附近氧浓度高于第二阈值时失活含叶绿素的元件。

50. 根据权利要求 49 的装置，其包含光源，其中所述控制单元适于通过控制由光源所产生的光照水平来控制由含叶绿素的元件所提供的氧水平。

51. 根据权利要求 49 的装置，其中所述第一阈值为 30 到 50 mmHg，所述第二阈值为 80 到 100 mmHg。

52. 根据权利要求 1-23 中任一项的装置，其包含适于确定所述功能细胞对其敏感的物质之体内水平的示数的控制单元。

53. 根据权利要求 52 的装置，其中所述控制单元适于通过监测选自以下的性质来确定所述示数：所述功能细胞的性质、以及所述含叶绿素的元件的性质。

54. 根据权利要求 53 的装置，其中所述功能细胞的性质包括所述功能细胞的电学性质，并且其中所述控制单元适于监测所述功能细胞的所述电学性质。

55. 根据权利要求 53 的装置，其中所述功能细胞的性质包括所述功能细胞的光学性质，并且其中所述控制单元适于监测所述功能细胞的所述光学性质。

56. 根据权利要求 52 的装置，其中所述物质包含葡萄糖，并且所述控制单元适于确定所述葡萄糖的水平示数。

57. 根据权利要求 52 的装置，其中所述功能细胞包含胰腺 β 细胞。

58. 用于与功能细胞一起使用的装置，所述装置包含适于植入个体体内并且容纳所述功能细胞的腔室，所述腔室包含含专性光能自养生物之叶绿素的元件。

59. 根据权利要求 58 的装置，其中所述功能细胞包括所述个体的自体功能细胞，并且其中所述腔室适于容纳所述自体功能细胞。

60. 一种装置，其包含：

适于植入个体体内的腔室，该腔室包含功能细胞和含叶绿素的元件；

配置成给所述含叶绿素的元件提供光照的光源；和

适于驱动所述光源从而以串联脉冲提供光照的控制单元。

61. 根据权利要求 60 的装置，其中所述含叶绿素的元件包含藻类细胞的叶绿素。

62. 根据权利要求 60 的装置，其中所述含叶绿素的元件包含专性光能自养生物的叶绿素。

63. 根据权利要求 60 的装置，其中所述控制单元适于将每一脉冲配置成具有 50 到 1000 纳秒的持续时间。

64. 根据权利要求 60 的装置，其中所述控制单元适于将每一脉冲配置成具有 1 到 5000 微秒的持续时间。

65. 根据权利要求 60 的装置，其中所述控制单元适于驱动所述光源而在具有 5000 到 10,000 纳秒持续时间的连续脉冲之间停止提供光照。

66. 根据权利要求 60 的装置，其中所述控制单元适于将每一脉冲配置成具有 700 到 900 纳秒的持续时间，并适于驱动所述光源而在具有 4000 到 6000 纳秒持续时间的连续脉冲之间停止提供光照。

67. 根据权利要求 60 的装置，其中所述光源包含一个或多个发光二极管。

68. 根据权利要求 60 的装置，其中所述光源与所述腔室物理性结合。

69. 根据权利要求 60 的装置，其中所述光源被配置成植入所述腔

室附近的体内。

70. 根据权利要求 60 的装置, 其中所述光源被配置成置于所述腔室附近的体外。

71. 根据权利要求 60 的装置, 其中所述含叶绿素的元件以便于由所述含叶绿素元件消耗由所述功能细胞所产生的二氧化碳的方式被置于所述功能细胞附近。

72. 根据权利要求 60 的装置, 其中所述功能细胞与所述含叶绿素的元件混合在一起。

73. 根据权利要求 60 的装置, 其中所述腔室包含基质, 其中分散有所述功能细胞。

74. 根据权利要求 60 的装置, 其中所述腔室包含凝胶基质, 其中包埋有所述功能细胞和所述含叶绿素的元件。

75. 根据权利要求 60 的装置, 其中所述腔室涂有血管生长因子。

76. 根据权利要求 60 的装置, 其中所述含叶绿素元件的至少一部分包括完整的光合细胞。

77. 根据权利要求 60 的装置, 其中所述含叶绿素元件的至少一部分包括分离的叶绿体。

78. 根据权利要求 60-77 中任一项的装置, 其中所述光源被配置成提供具有 400 到 800 nm 波长的光。

79. 根据权利要求 78 的装置, 其中所述光源被配置成提供具有 630 到 670 nm 波长的光。

80. 根据权利要求 60-77 中任一项的装置, 其中所述控制单元适于在持续至少 24 小时之时段的少于 90% 的时间内提供光照。

81. 根据权利要求 80 的装置, 其中所述控制单元适于在所述时段的少于 50% 的时间内提供光照。

82. 根据权利要求 81 的装置, 其中所述控制单元适于在所述时段的少于 10% 的时间内提供光照。

83. 根据权利要求 60-77 中任一项的装置, 其中所述控制单元适于驱动所述光源在交替的“开”和“关”期间间歇地提供光照。

84. 根据权利要求83的装置,其中每个所述“开”时段持续0.5分钟到5分钟。

85. 根据权利要求83的装置,其中每个所述“开”时段持续5分钟到5小时。

86. 根据权利要求83的装置,其中每个所述“关”时段持续0.5分钟到5分钟。

87. 根据权利要求83的装置,其中每个所述“关”时段持续5分钟到5小时。

88. 根据权利要求83的装置,其中每个所述“开”时段的持续时间等于每个“关”时段持续时间的10%到1000%。

89. 根据权利要求88的装置,其中每个所述“开”时段的持续时间等于每个“关”时段持续时间的50%到200%。

90. 根据权利要求60-77中任一项的装置,其中所述腔室包含贮氧器。

91. 根据权利要求90的装置,其中所述控制单元适于根据所述贮氧器的至少一种氧贮存性质来设置至少一种脉冲参数。

92. 根据权利要求60-77中任一项的装置,其中所述控制单元适于根据选自以下的至少一种感测参数来设置至少一种脉冲参数:所述功能细胞的感测参数、以及所述含叶绿素元件的感测参数。

93. 根据权利要求92的装置,其包含用于确定所述腔室中氧浓度的氧传感器,其中所述至少一种感测参数包括所述氧浓度,并且其中所述控制单元适于根据氧浓度来设置所述至少一种脉冲参数。

94. 根据权利要求60-77中任一项的装置,其中所述含叶绿素的元件以便于由所述含叶绿素的元件给所述功能细胞供氧的方式置于所述功能细胞附近。

95. 根据权利要求94的装置,其中所述控制单元适于通过设定至少一种脉冲参数来控制由含叶绿素的元件提供的氧水平。

96. 根据权利要求60-77中任一项的装置,其中所述功能细胞能释放物质,并且其中所述腔室包含一个或多个可透过所述物质但基本不透过所述功能细胞的壁,以便该物质被释放至所述身体。

97. 根据权利要求 96 的装置, 其中所述功能细胞选自: 胰岛细胞、肝细胞、甲状腺细胞、甲状旁腺细胞、神经细胞、卵巢细胞、肾上腺细胞、肾皮质细胞、血管内皮细胞、胸腺细胞、卵巢细胞、睾丸细胞、基因工程化细胞、克隆细胞和干细胞。

98. 根据权利要求 96 的装置, 其中所述功能细胞包含胰腺 β 细胞。

99. 根据权利要求 60-77 中任一项的装置, 其中所述功能细胞能执行至少一个选自以下的作用: 吸收来自所述身体的物质、以及降解来自所述身体的物质。

100. 根据权利要求 99 的装置, 其中所述功能细胞包含肝细胞。

101. 根据权利要求 60-77 中任一项的装置, 其中所述控制单元适于确定所述功能细胞对其敏感的物质体内水平的示数。

102. 根据权利要求 101 的装置, 其中所述控制单元适于通过监测选自以下的性质来确定示数: 所述功能细胞的性质、以及所述含叶绿素元件的性质。

103. 根据权利要求 101 的装置, 其中所述物质包括葡萄糖, 并且其中所述控制单元适于确定所述葡萄糖水平的示数。

104. 根据权利要求 101 的装置, 其中所述功能细胞包含胰腺 β 细胞。

105. 用于与功能细胞一起使用的装置, 所述装置包含:

适于植入个体体内并且容纳所述功能细胞的腔室, 所述腔室包含含叶绿素的元件;

配置成给所述含叶绿素的元件提供光照的光源; 和

适于驱动所述光源从而以串联脉冲提供光照的控制单元。

106. 包含适于植入个体体内之腔室的装置, 所述腔室包含:

功能细胞;

含叶绿素的元件; 和

贮氧器。

107. 根据权利要求 106 的装置, 其中所述含叶绿素元件的至少一部分包括完整的光合细胞。

108. 根据权利要求 106 的装置, 其中所述含叶绿素元件的至少一部分包括分离的叶绿体。

109. 根据权利要求 106 的装置, 其中所述含叶绿素的元件包含藻类细胞的叶绿素。

110. 根据权利要求 106 的装置, 其中所述含叶绿素的元件包含专性光能自养生物的叶绿素。

111. 根据权利要求 106 的装置, 其中所述功能细胞和所述含叶绿素元件中至少一种包含于所述贮氧器中。

112. 根据权利要求 106 的装置, 其中所述腔室涂有血管生长因子。

113. 根据权利要求 106 的装置, 其中所述贮氧器包含全氟碳化化合物。

114. 根据权利要求 106 的装置, 其中所述贮氧器包含血红蛋白。

115. 根据权利要求 106 的装置, 其中所述贮氧器包含硅酮。

116. 根据权利要求 106-115 中任一项的装置, 其中所述贮氧器包含水基材料。

117. 根据权利要求 116 的装置, 其中所述水基材料包含水凝胶。

118. 根据权利要求 117 的装置, 其中所述水凝胶选自藻酸盐和琼脂糖。

119. 根据权利要求 106-115 中任一项的装置, 其中所述贮氧器包含凝胶基质。

120. 根据权利要求 119 的装置, 其中所述功能细胞和所述含叶绿素的元件被包埋于所述凝胶基质中。

121. 根据权利要求 106-115 中任一项的装置, 其包含:

配置成给所述含叶绿素的元件提供光照的光源; 和

适于驱动所述光源从而以串联脉冲提供光照的控制单元。

122. 根据权利要求 121 的装置, 其中所述控制单元适于根据所述贮氧器的至少一种氧贮存性质来设置至少一种脉冲参数。

123. 用于与功能细胞一起使用的装置, 所述装置包含适于植入个

体体内并且容纳所述功能细胞的腔室，所述腔室包含：

含叶绿素元件；和

贮氧器。

124. 一种装置，其包含：

适于皮下植入个体体内的腔室，所述腔室包含功能细胞；和

适于置于所述皮肤附近之体外并且通过所述皮肤传送氧到所述功能细胞的氧发生器。

125. 根据权利要求 124 的装置，其中所述氧发生器适于直接贴靠于所述皮肤放置。

126. 根据权利要求 124 的装置，其包含适于以增强氧扩散通过其中的方式处理所述皮肤的处理单元。

127. 根据权利要求 124 的装置，其中所述氧发生器适于利用电解来产生氧。

128. 根据权利要求 124 的装置，其中所述腔室涂有血管生长因子。

129. 根据权利要求 124-128 中任一项的装置，其中所述氧发生器适于置于所述皮肤内 1 mm 到 15 mm 之间。

130. 根据权利要求 129 的装置，其中所述氧发生器适于置于所述皮肤 10mm 之内。

131. 根据权利要求 124-128 中任一项的装置，其包含适于活化和失活所述氧发生器的控制单元。

132. 根据权利要求 131 的装置，其中所述控制单元被配置成当所述功能细胞附近氧浓度低于第一阈值时活化氧发生器、并且当功能细胞附近氧浓度高于第二阈值时失活氧发生器。

133. 根据权利要求 124-128 中任一项的装置，其中所述功能细胞能释放物质，并且其中所述腔室包含一个或多个可透过所述物质但基本不透过所述功能细胞的壁，以便该物质被释放至所述身体。

134. 根据权利要求 133 的装置，其中所述功能细胞选自：胰岛细胞、肝细胞、甲状腺细胞、甲状旁腺细胞、神经细胞、卵巢细胞、肾上腺细胞、肾皮质细胞、血管内皮细胞、胸腺细胞、卵巢细胞、睾丸

细胞、基因工程化细胞、克隆细胞和干细胞。

135. 根据权利要求 133 的装置, 其中所述功能细胞包含胰腺 β 细胞。

136. 根据权利要求 124-128 中任一项的装置, 其中所述功能细胞能执行至少一种选自以下的作用: 吸收来自所述身体的物质、以及降解来自所述身体的物质。

137. 根据权利要求 136 的装置, 其中所述功能细胞包含肝细胞。

138. 根据权利要求 124-128 中任一项的装置, 其包含适于确定所述功能细胞对其敏感的物质体内水平之示数的控制单元。

139. 根据权利要求 138 的装置, 其中所述控制单元适于通过监测所述功能细胞的性质来确定所述示数。

140. 根据权利要求 138 的装置, 其中所述物质包括葡萄糖, 并且其中所述控制单元适于确定所述葡萄糖水平的示数。

141. 根据权利要求 138 的装置, 其中所述功能细胞包含胰腺 β 细胞。

142. 用于与功能细胞一起使用的装置, 所述装置包含:

适于皮下植入个体体内并且容纳所述功能细胞的腔室; 和

适于置于所述皮肤附近之体外并且传输氧通过所述皮肤到达所述功能细胞的氧发生器。

143. 包含适于植入个体体内之腔室的装置, 所述腔室包括:

功能细胞;

含叶绿素的元件; 和

透气而不透液体的膜, 所述膜被配置成将所述含叶绿素的元件与以下至少一种相分离: (a) 所述功能细胞, 和 (b) 体液。

144. 根据权利要求 143 的装置, 其中所述膜被配置成将所述含叶绿素的元件与所述功能细胞相分离。

145. 根据权利要求 143 的装置, 其中所述膜被配置成将所述含叶绿素的元件与所述体液相分离。

146. 根据权利要求 143 的装置, 其中所述膜被配置成将所述含叶绿素的元件与所述功能细胞和所述体液相分离。

147. 根据权利要求 143 的装置, 其中所述含叶绿素的元件包含藻类细胞的叶绿素。

148. 根据权利要求 143 的装置, 其中所述腔室包含贮氧器。

149. 根据权利要求 143 的装置, 其中所述功能细胞能释放物质, 并且其中所述腔室包含一个或多个可透过所述物质而基本不透过所述功能细胞的壁, 以便所述物质被释放至所述身体。

150. 根据权利要求 143 的装置, 其中所述功能细胞能执行至少一种选自以下的作用: 吸收来自所述身体的物质、以及降解来自所述身体的物质。

151. 根据权利要求 143-150 中任一项的装置, 其包含被配置成给所述含叶绿素的元件提供光照的光源。

152. 根据权利要求 151 的装置, 其包含适于驱动所述光源从而以串联脉冲提供光照的控制单元。

153. 根据权利要求 151 的装置, 其包含适于驱动所述光源在交替的“开”和“关”期间间歇地提供光照的控制单元。

154. 一种方法, 其包括将容纳功能细胞和含叶绿素元件的腔室植入个体体内, 所述含叶绿素的元件包括专性光能自养生物的叶绿素。

155. 一种方法, 其包括将功能细胞和含叶绿素元件加载到适于植入个体体内的腔室中, 所述含叶绿素的元件包括专性光能自养生物的叶绿素。

156. 一种方法, 其包括:

将容纳功能细胞和含叶绿素元件的腔室植入个体体内; 和
以串联脉冲给所述含叶绿素的元件提供光照。

157. 一种方法, 其包括将包括贮氧器并容纳功能细胞和含叶绿素元件的腔室植入个体体内。

158. 一种方法, 其包括:

将容纳功能细胞的腔室皮下植入个体体内;

在体外产生氧；和
传输所述氧通过皮肤到所述功能细胞。

159. 一种方法，其包括：

将功能细胞和含叶绿素的元件置于腔室内；

使用透气但不透液体的膜将所述含叶绿素的元件与以下至少一种相分离：(a) 所述功能细胞和 (b) 个体体液；和

将所述腔室植入所述个体体内。

160. 根据权利要求 159 的方法，其中分离包括将所述含叶绿素的元件与所述功能细胞和所述体液二者都相分离。

可植入装置

相关申请的交叉引用

本专利申请要求于 2004 年 11 月 30 日提交的美国专利申请 11/001,556 的优先权，所述美国专利申请 11/001,556 是名称为“Implantable device”的美国专利申请 10/466,069 的部分继续申请，所述美国专利申请 10/466,069 为 PCT 专利申请 PCT/IL2001/00031 的美国国家阶段申请。每个这些申请均在此引入作为参考。

技术领域

本发明一般地涉及可植入医疗装置，具体地涉及含活细胞的可植入医疗装置。

背景技术

氧对于包括有氧代谢的许多生理和代谢过程来说是必需的。氧缺乏常导致细胞损伤或死亡。氧在创伤愈合包括由成纤维细胞形成胶原、血管新生和多形核细胞功能方面发挥着重要作用。在常规治疗技术无效的情况下，有时使用高压氧疗法用于创伤愈合。

有些疾病是由于一种或多种物质比如激素的分泌不足引起的。例如，由以下细胞分泌的激素分泌不足可引起疾病：胰岛细胞、肝细胞、甲状腺细胞、甲状旁腺细胞、神经细胞、卵巢细胞、肾上腺细胞、肾皮质细胞、血管内皮细胞、胸腺细胞、卵巢细胞和睾丸细胞。这些疾病包括糖尿病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、低血压和高血压、甲状腺功能不足以及各种肝病。例如激素胰岛素是由胰岛的 β 细胞产生的。在正常个体中，胰岛素释放受调控，从而将血糖水平维持在 70-110 毫克每分升。对糖尿病患者，胰岛素或者根本不产生（I 型糖尿病），或者机体细胞不能对所产生胰岛素作出适当的反应（II 型糖尿病）。因此血糖水平升高。

由激素分泌不足引起的疾病通常通过施用激素治疗。不过，尽管在理解和治疗很多这些疾病方面取得了进步，但使用外源激素精确地

调节代谢经常是不可能的。例如糖尿病患者需要每天测量几次血糖水平以及随后注射适量的胰岛素以将胰岛素和葡萄糖水平调整至可接受的范围之内。

由于一些原因，包括免疫系统对移植器官的排斥，器官移植在今天对大多数这些疾病来说并不是可行的治疗方式。分离的细胞可被植入体内，并联合对患者或细胞进行处理以防止排斥，例如通过包封所述细胞，或通过向患者应用免疫抑制剂或辐射。

Vardi 等的 PCT 公开 WO 01/50983 以及其在国家阶段、被转让给本申请受让人的美国专利申请 10/466,069，在此引入作为参考，其描述了包含容纳功能细胞和氧发生器之腔室的可植入装置，所述氧发生器用于给所述功能细胞供氧。在一个实施方案中，所述氧发生器包含光合细胞，当光照时其可将二氧化碳转化成氧。在另一个实施方案中，所述氧发生器包含通过电解产生氧的电极。

在此引入作为参考的 Colton 等人的美国专利 6,368,592 描述了通过使用将水电解成氢和氧的氧发生器产生氧而体外或体内给细胞供氧的技术。该氧发生器可用于向容纳于植入体内之包封腔室中的细胞供氧，比如用半透屏障层所围绕的免疫隔离（immunoisolation）腔室，所述半透屏障层允许被选择的组分进入和离开所述腔室。生物活性分子可与所述细胞一起存在。

在此引入作为参考的 Giampapa 的美国专利 5,443,508 描述了可植入生物剂递送系统。该系统包括适于皮下植入皮肤真皮之下的容器（pod）。所述容器包括多孔表面并具有至少一个与所述多孔表面以流体连通的内部腔室。该系统包括适于可拆卸地固定于所述腔室的拱顶。所述拱顶包括内部腔室，每个均与容器内部以流体连通。在植入之前，所述腔室被负载以生物活性剂，比如激素、酶、生物反应调节剂、自由基清除剂、或遗传改变的细胞培养物。时控释放的微泵将所述试剂泵入所述容器的内部腔室，通过多孔表面传入生长因子刺激的毛细基质内，随后进入该对象的血流。在内容物耗尽或在医学要求改变药物时，可将该容器取出、重装填并再固定到所述拱顶，或可通过向拱顶内注射而经皮原位再注入。所述容器表面可以用一种或多种血管生长因子或相关生物分子处理。

在此引入作为参考的 Yang 等的美国专利 5,614,378 描述了用于

封闭生态生命支持系统中产氧的光生物反应器系统。其中描述了该光生物反应器系统可用于在人工肺中将二氧化碳转化为氧。

在此引入作为参考的 Clark, Jr. 的美国专利 4,721,677 描述了可植入生物传感器和感测在存在氧时由分析物如葡萄糖和酶之间的酶促反应所产生的产物如过氧化氢的方法。所述生物传感器配有封闭腔室以容纳氧并可适于从邻近该容器的动物组织中提取氧。该生物传感器被设计成光学或电学感测由所述酶促反应生成的产物用作该分析物的函数。

在此引入作为参考的 Monzyk 等的 PCT 公开 WO 03/011445 描述了光解细胞和整合了该光解细胞的光解人工肺。

在此引入作为参考的 Kertz 的 PCT 公开 WO 90/15526 描述了体被 (integument) 和培养 and 生长活有机材料的相关方法。所述体被包括可透气、不可透过液体和污染物的膜制成的小室以完全封闭和密封培养物, 与周围环境中的生物污染物相隔离。该膜允许在所述活有机材料和周围环境之间进行气体交换以促进生长和防止污染。

Wu H et al., in "In situ electrochemical oxygen generation with an immunoisolation device," Ann N Y Acad Sci 875:105-25 (1999), 在此引入作为参考, 其描述了以电解分解水的原位电化学氧发生器以向邻近的平面免疫屏障扩散腔室 (planar immunobarrier diffusion chamber) 供氧。用包封在钛环装置中的 β TC3 细胞进行体外培养试验。对有或没有原位氧产生时细胞的生长和活力进行了研究。

通过包封对生物材料进行免疫保护的方法例如描述于美国专利 4,352,883、5,427,935、5,879,709、5,902,745 和 5,912,005 中, 所有均在此引入作为参考。典型地选择包封材料以便其为生物相容的, 并且当将所述细胞屏蔽开免疫球蛋白和免疫系统的细胞时能使小分子在环境中的细胞之间扩散。例如包封的 β 细胞可注射入静脉中 (在此情况下其将最终定位于肝脏中) 或埋入皮肤下、腹腔中、或其它部位。但是, 植入细胞周围的纤维化过度生长逐渐阻碍了细胞和其环境之间的物质交换。细胞缺氧典型地导致细胞死亡。

在此引入作为参考的 Antanavich 等的美国专利 5,855,613 描述了将细胞包埋入藻酸凝胶片中, 然后将其植入体内。

在此引入作为参考的 Usala 的美国专利 5,834,005 描述了通过将细胞置入植入体内的腔室内来免疫隔离细胞。在所述腔室内，所述细胞通过膜屏蔽开免疫系统，该膜可透过小分子比如葡萄糖、氧、以及由细胞分泌的激素，但不能透过细胞和抗体。

在此引入作为参考的 Palti 的美国专利 5,101,814 描述了使用腔室将葡萄糖敏感细胞植入体内，并监测与葡萄糖水平相关的所述细胞的光学和电学性质。

在此引入作为参考的 Palti 的美国专利 6,091,974 和 5,529,066 描述了用于包封可植入细胞的包囊 (capsule) 以提高由细胞所产生电信号的可检测性。该包囊包括低电导率 (高电阻) 膜和半透性 (低电阻) 膜。该低电导率膜在所述包囊之电极之间的细胞团 (cell mass) 周围密封，并进一步扩展以增加电极之间的电阻。该半透性膜使得营养物和废料从细胞团流入和流出。该半透性膜封闭所述细胞团的至少一个电极，并与该低电导率膜配合以完全封闭该细胞团。如果需要，该低电导率膜可封闭一个电极。电极用来检测来自所述细胞团的电信号。

在此引入作为参考的 Ash 等的美国专利 4,402,694 描述了用于给患者供应激素的体腔出入装置。该装置包括置于体内的可植入基座 (housing)，并具有非透过性体外部分以及半透性皮下部分。将激素源比如活的激素产生细胞例如胰岛细胞随后可移除地置于所述基座内以向患者供应激素。传感器可置于皮下部分内并可操作地与分配器 (dispenser) 相结合以释放药物到基座中并到达所述患者。

在此引入作为参考的 Aebischer 等的美国专利 5,011,472 描述了提供混合模块系统的技术，用于将活性因子递送至对象，并且在某些情况下递送至对象的特定解剖学区域。该系统包括含可分泌活性剂之活细胞的细胞贮库，其优选适于植入所述对象体内，并且还包含至少一个半透膜，由此所移植细胞可由跨该膜运输的营养物提供营养，同时又避免免疫性、细菌和病毒攻击。该系统还包括泵送装置，其可为可植入的或体外的，用于从对象抽取体液入细胞贮库中并主动将所分泌生物因子从细胞贮库运输到该对象的选定区域。

在此引入作为参考的 Chick 等的美国专利 5,116,494 描述了用作人工胰脏的装置。该装置包含被装入基座中的胰岛围绕的中空纤维。所述胰岛混悬于温度敏感的基质中，所述基质足够粘以在低于约 45 摄氏

度的温度下支持胰岛并且有足够的流动性以使得可在高于约 45 摄氏度的温度下移除胰岛悬液。可用温（例如 48 至 50 摄氏度的溶液）冲洗通过该装置以使温度敏感基质的物理状态从半固态变为液化半凝胶态。温度敏感性支持材料被描述为可在体外培养中长期维持胰岛细胞。

在此引入作为参考的 Mullon 等的美国专利 5,741,334 描述了包含孔隙度范围从约 25Kd 到约 200Kd 之中空纤维的人工胰脏灌注装置。该中空纤维有一个末端与血管相连以接受血液，以及第二末端与血管相连以返回血液。胰岛环绕该中空纤维。该中空纤维和胰岛被包含半透膜的基座所环绕，所述半透膜具有足够的小孔径以对胰岛和宿主提供保护避免免疫反应物质。

在此引入作为参考的 Struthers 等的美国专利 5,702,444 描述了可植入的人工内分泌胰脏，包含柔软、塑性、生物相容的、多孔可水合材料的反应体，支持彼此空间隔离关系的内分泌胰岛的扩增，还包含包封并支持所述反应体的微孔屏障膜，其与其中的胰岛间隔开，并且分子量超过 60,000 道尔顿的分子不能透过该膜。

在此引入作为参考的 Fraker 等的美国专利 6,630,154 描述了包括至少一种糖胺聚糖比如 CIS、至少一种全氟化物质以及至少一种藻酸盐比如藻酸钠的组合物。

在此引入作为参考的 Yoneda 等的美国专利申请公开 2004/0109302 描述了一种植物栽培方法，包括用发射白光或双色光的发光二极管以 2 微秒到 1 毫秒的时段和 20% 至 70% 的占空比（duty ratio）用脉冲照射光栽培植物。

在此引入作为参考的 Jordan 的美国专利 5,381,075 描述了驱动浸入式闪光系统来增强藻类生长的方法。该闪光系统包括多个排列成为藻类照明的光源元件。所述光源元件电连接以形成成排的光源元件。以预定顺序按规律性间隔向每排光源供应能量，以基本均匀地向每排光源元件供应一系列能量脉冲，同时维持能量供应的基本连续负载。所述能量脉冲基本是方波的半个周期。

发明内容

在本发明的一些实施方案中，装置包含适于植入对象体内的腔室，所述腔室包含一种或多种类型的功能细胞，以及含叶绿素的元件。典

型地，所述含叶绿素的元件包括完整的光合细胞（例如单细胞或多细胞藻类的光合细胞）和/或分离的叶绿体。该含叶绿素的元件给功能细胞供氧和/或消耗由功能细胞产生的二氧化碳。该腔室具有一个或多个壁，该壁适于透过营养物和由该细胞所产生或分泌之物质。该壁还典型地将细胞与身体成分免疫隔离。对某些应用来说，该腔室适于植入对象皮肤下或腹膜内。对某些应用来说，该腔室形状可为棱柱、长管状元件、薄片、球、或适于具体应用的其它形状。

在本发明的一些实施方案中，该装置还包含适于给所述含叶绿素的元件提供光照的光源。对某些应用来说，该装置另外包含适于驱动光源以提供光照的控制单元。在一些实施方案中，该控制单元被配置成驱动光源提供串联脉冲光照。对某些应用来说，该控制单元根据功能细胞和/或含叶绿素元件的一或多种感测参数来调节脉冲的一或多种参数。例如，该腔室可包含检测功能细胞附近和/或含叶绿素元件附近的氧浓度的氧传感器。提供串联脉冲光照一般地减少装置的能量消耗，和/或提供对含叶绿素元件之产氧量的控制，和/或提供对含叶绿素元件消耗二氧化碳量的控制。

在本发明的一些实施方案中，所述腔室包含贮氧器，其典型地包含存贮和释放氧的材料，比如对该贮氧器附近氧浓度可作出反应。该贮氧器典型地存贮由含叶绿素元件产生的超过功能细胞当前需要的氧，并且如果后来由含叶绿素元件产生的氧不足，则释放贮存的氧。

对某些应用来说，但并非必要地，所述含叶绿素的元件包括专性光能自养生物的叶绿素。如在包括权利要求的本申请中所使用的，专性光能自养生物为在本文所述装置的普通使用条件下基本仅通过光合作用产生能量并且基本不能利用周围环境中的有机材料作为能源的有机体。因此，这种专性光能自养生物基本不能在暗处在有机介质中生长。（参见例如 Smith AJ "Acetate assimilation by *Nitrobacter agilis* in relation to its obligate autotrophy," *Journal of Bacteriology* 95:844-855 (1968), 在此引入作为参考。）适合的专性光能自养生物包括但不限于，某些蓝细菌（以前被称为蓝绿藻），例如聚球蓝细菌属（*Synechococcus*），某些硫杆菌（*Thiobacilli*）以及绿菌属（*Chlorobium*）的细菌。

可替代地或另外地，所述含叶绿素元件包括单细胞藻类的叶绿素，

或者其它自养或兼养或兼性光合细胞的叶绿素。

典型地，所述腔室适于容纳与含叶绿素元件混合的功能细胞。作为替代，该腔室包含两个或更多个区室，其中一些容纳所述功能细胞，另一些容纳含叶绿素元件。对某些应用来说，所述功能细胞和/或所述含叶绿素元件被分散在所述腔室中的液体介质或基质之内。可替代地或另外地，所述功能细胞和/或所述含叶绿素元件与基底相结合，所述基底例如所述腔室的一个或多个壁。

在本发明的一些实施方案中，所述功能细胞包括 β 细胞、 α 细胞、其它胰岛细胞、肝细胞、神经细胞、肾皮质细胞、血管内皮细胞、甲状腺细胞、甲状旁腺细胞、肾上腺细胞、胸腺细胞、卵巢细胞、和/或睾丸细胞。

在本发明的一些实施方案中，该装置被配置成：

- 治疗具有以下特征的病况：所述功能细胞的天然群体不足或缺乏，或这些细胞的有效性降低，从而导致由该细胞分泌的有益物质如激素或神经递质的供应不足。容纳在所述腔室中的功能细胞分泌所述有益物质。例如，所述功能细胞可包括 β 细胞，所述装置可配置成治疗I型或II型糖尿病。
- 治疗具有以下特征的病况：所述功能细胞的天然群体不足或缺乏，或这些细胞的有效性降低，从而导致该细胞对物质（例如毒性物质）的摄取、吸收和/或降解不足。例如，所述功能细胞可包括肝细胞，所述装置可配置成摄取各种毒性物质。
- 感测所述功能细胞对其敏感的身体成分的水平。所述装置被配置成通过监测一般地与所述成分水平相关的功能细胞和/或含叶绿素元件的性质来感测所述成分，所述性质通常与该成分的水平相关联。例如，该装置可监测由所述含叶绿素元件产生的氧水平。可替代地或另外地，该装置适于使用用于监测所述功能细胞的电或光性质的技术来检测成分比如葡萄糖，如在前述美国专利5,101,814中所述。对某些应用来说，所述功能细胞包括 β 细胞，所述装置被配置成通过直接或间接监测所述 β 细胞的活性来感测葡萄糖水平。

在本发明的一些实施方案中，装置包含适于容纳功能细胞并植入

对象体内皮肤下的腔室和适于置于邻近所述皮肤的身体外部的氧发生器。

因此根据本发明的一个实施方案，提供包括适于植入个体体内之腔室的装置，所述腔室包括：

功能细胞；和

含叶绿素元件，其包括专性光能自养生物的叶绿素。

对某些应用来说，所述功能细胞包括单一细胞类型。作为替代，所述功能细胞包括多种细胞类型。

对某些应用来说，所述含叶绿素元件包括单细胞专性光能自养生物的叶绿素。可替代地或另外地，所述含叶绿素元件包括多细胞专性光能自养生物的叶绿素。

对某些应用来说，所述含叶绿素元件以便于由该元件向所述功能细胞供氧的方式置于所述功能细胞附近。可替代地或另外地，该含叶绿素元件以便于含叶绿素元件消耗由功能细胞所产生二氧化碳的方式置于所述功能细胞附近。

对某些应用来说，所述功能细胞与所述含叶绿素元件混合。对某些应用来说，所述功能细胞不与所述含叶绿素元件免疫隔离。

对某些应用来说，所述腔室包括液体介质，其中所述功能细胞分散于其中。对某些应用来说，该腔室包括基质，其中所述功能细胞分散于其中。对某些应用来说，该腔室包括基底，其中所述功能细胞附着于其上。

对某些应用来说，所述腔室包括一个或多个壁，其适于使功能细胞与身体成分互相免疫隔离。

对某些应用来说，所述腔室适于植入体内皮下。作为替代，该腔室适于植入所述身体腹膜内。

对某些应用来说，所述腔室包括凝胶基质，其中包埋有所述功能细胞和所述含叶绿素元件。

对某些应用来说，含叶绿素元件包括基因工程化专性光能自养生物的叶绿素。

对某些应用来说，所述腔室为棱形。对某些应用来说，所述腔室包括贮氧器。对某些应用来说，该装置包括可充电电池。对某些应用来说，所述腔室涂敷有血管生长因子。

对某些应用来说，所述专性光能自养生物包括硫杆菌属细菌。可替代地或另外地，专性光能自养生物包括绿菌属的细菌。进一步作为替代或另外地，专性光能自养生物包括蓝细菌。对某些应用来说，所述蓝细菌包括聚球蓝细菌属的蓝细菌。

对某些应用来说，所述含叶绿素元件的至少一部分包括专性光能自养生物的完整细胞。对某些应用来说，所述腔室包括 10,000-600,000 个胰岛。作为替代，所述腔室包括少于 10,000 个胰岛。

对某些应用来说，所述腔室包括配置成将所述功能细胞与所述含叶绿素元件分开的膜。对某些应用来说，该膜配置成允许气体通过。

在一个实施方案中，所述装置包括配置成向所述含叶绿素元件提供光照的光源。对某些应用来说，该装置包括控制单元，其适于驱动光源来提供串联脉冲的光照。可替代地或另外地，该装置包括控制单元，其适于驱动光源在交替的“开”和“关”期间间歇地提供光照。

对某些应用来说，该装置包括控制单元，其适于通过控制由所述光源提供的光水平来控制由所述含叶绿素元件提供的氧水平。对某些应用来说，该光源与该腔室物理性结合。作为替代，该光源配置成植入该腔室附近的体内。进一步作为替代，光源配置成置于该腔室附近的体外。

在一个实施方案中，所述功能细胞可释放物质，并且所述腔室包括一个或多个可透过所述物质但基本不透过所述功能细胞的壁，以便该物质释放至身体。对某些应用来说，功能细胞选自：胰岛细胞、肝细胞、甲状腺细胞、甲状旁腺细胞、神经细胞、卵巢细胞、肾上腺细胞、肾皮质细胞、血管内皮细胞、胸腺细胞、卵巢细胞、睾丸细胞、基因工程化细胞、克隆细胞和干细胞。作为替代，所述功能细胞包括胰腺 β 细胞。对某些应用来说，该腔室包括 1 千万至 6 亿个 β 细胞。作为替代，该腔室包括少于 1 千万个 β 细胞。

对某些应用来说，所述腔室包括含 β 细胞的胰岛。对某些应用来说，该腔室包括 10,000-600,000 个胰岛。作为替代，该腔室包括少于

10,000 个胰岛。

在一个实施方案中，所述功能细胞能执行至少一种选自以下的作用：吸收来自身体的物质、以及降解来自身体的物质。对某些应用来说，所述功能细胞包括肝细胞。

在一个实施方案中，该装置包括用于测定所述功能细胞附近氧浓度的氧传感器。对某些应用来说，该装置包括控制单元，该控制单元被配置成当所述功能细胞附近氧浓度低于第一阈值时活化所述含叶绿素元件、并且当功能细胞附近氧浓度高于第二阈值时失活所述含叶绿素元件。对某些应用来说，所述装置包括光源，且所述控制单元适于通过控制由该光源所产生的光水平来控制由所述含叶绿素元件提供的氧水平。对某些应用来说，所述第一阈值为 30-50 mmHg，所述第二阈值为 80-100 mmHg。

对某些应用来说，该装置包括适于确定所述功能细胞对其敏感的物质在身体中水平的示数的控制单元。对某些应用来说，该控制单元配置成通过监测选自以下的性质来确定所述示数：所述功能细胞的性质、以及所述含叶绿素元件的性质。对某些应用来说，所述功能细胞的性质包括该功能细胞的电性质，并且该控制单元被配置成监测该功能细胞的电性质。作为替代，所述功能细胞的性质包括该功能细胞的光性质，并且控制单元被配置成监测该功能细胞的光性质。对某些应用来说，所述物质包括葡萄糖，并且该控制单元适于确定葡萄糖水平的示数。对某些应用来说，所述功能细胞包括胰腺 β 细胞。

根据本发明的一个实施方案，还提供与所述功能细胞一起使用的装置，该装置包括适于植入个体体内并容纳所述功能细胞的腔室，该腔室包括含有专性光能自养生物之叶绿素的含叶绿素元件。

对某些应用来说，所述功能细胞包括所述个体的自体功能细胞并且所述腔室适于容纳该自体功能细胞。

根据本发明的一个实施方案，进一步提供一种装置，该装置包括：适于植入个体体内的腔室，该腔室包括功能细胞和含叶绿素元件；配置成向所述含叶绿素元件提供光照的光源；和适于驱动该光源提供串联脉冲光照的控制单元。

对某些应用来说,所述含叶绿素元件包括藻类细胞的叶绿素。可替代地或另外地,所述含叶绿素元件包括专性光能自养生物的叶绿素。

对某些应用来说,所述控制单元适于将每一脉冲配置成具有50-1000纳秒的持续时间。作为替代,控制单元适于将每一脉冲配置成具有1-5000微秒的持续时间。

对某些应用来说,所述控制单元适于驱动所述光源不施加持续时长5000-10,000纳秒之间连续脉冲的光。

对某些应用来说,所述控制单元适于将每一脉冲配置成具有700-900纳秒的持续时间,并驱动所述光源不施加持续时长4000-6000纳秒之间连续脉冲的光。

对某些应用来说,所述光源包括一个或多个发光二极管(LED)。

对某些应用来说,所述光源物理耦合至所述腔室。作为替代,该光源被配置成植入该腔室附近的体内。进一步作为替代,该光源被配置成置于该腔室附近的体外。

对某些应用来说,所述含叶绿素元件以便于由含叶绿素元件消耗由功能细胞所产生二氧化碳的方式被置于该功能细胞附近。

对某些应用来说,所述功能细胞与所述含叶绿素元件相混合。

对某些应用来说,所述腔室包括基质,其中分散有所述功能细胞。对某些应用来说,该腔室包括凝胶基质,其中包埋有该功能细胞和该含叶绿素元件。

对某些应用来说,所述腔室涂有血管生长因子。

对某些应用来说,所述含叶绿素元件的至少一部分包括完整的光合细胞。可替代地或另外地,所述含叶绿素元件的至少一部分包括分离的叶绿体。

对某些应用来说,所述光源被配置成提供具有400-800nm之间波长的光,比如630-670nm之间波长。

对某些应用来说,所述控制单元适于在至少24小时持续时间的少于90%的期间内提供光照,比如持续时间的少于50%,例如持续时间的少于10%。

在一个实施方案中，所述控制单元适于驱动所述光源以在交替的“开”和“关”期间间歇地提供光照。对某些应用来说，每一“开”期间持续 0.5 至 5 分钟。作为替代，每一“开”期间持续 5 分钟至 5 小时。对某些应用来说，每一“关”期间持续 0.5 至 5 分钟。作为替代，每一“关”期间持续 5 分钟至 5 小时。

对某些应用来说，每一“开”期间持续时间等于每一“关”期间持续时间的 10% 至 1000%，例如等于每一“关”期间持续时间的 50% 至 200%。

在一个实施方案中，所述腔室包括贮氧器。对某些应用来说，所述控制单元适于根据所述贮氧器的至少一种氧气存储特性来设定所述脉冲的至少一种参数。

对某些应用来说，所述控制单元适于根据选自以下的至少一种感测参数来设定脉冲的至少一种参数：所述功能细胞的感测参数、以及所述含叶绿素元件的感测参数。对某些应用来说，该装置包括用于确定所述腔室中氧浓度的氧传感器，所述至少一种感测参数包括所述氧浓度，且所述控制单元适于根据氧浓度来设定所述脉冲的至少一种参数。

在一个实施方案中，所述含叶绿素元件以便于由含叶绿素元件向所述功能细胞供氧的方式置于该功能细胞附近。对某些应用来说，所述控制单元适于通过设定至少一种脉冲参数来控制由所述含叶绿素元件提供的氧水平。

在一个实施方案中，所述功能细胞能释放物质，且所述腔室包括一个或多个可透过该物质但基本不透过该功能细胞的壁，以便该物质被释放至身体。对某些应用来说，所述功能细胞选自：胰岛细胞、肝细胞、甲状腺细胞、甲状旁腺细胞、神经细胞、卵巢细胞、肾上腺细胞、肾皮质细胞、血管内皮细胞、胸腺细胞、卵巢细胞、睾丸细胞、基因工程化细胞、克隆细胞和干细胞。作为替代，所述功能细胞包括胰腺 β 细胞。

在一个实施方案中，所述功能细胞能执行至少一个选自以下的作用：吸收来自身体的物质、以及降解来自身体的物质。对某些应用来说，所述功能细胞包括肝细胞。

对某些应用来说，所述控制单元适于确定所述功能细胞对其敏感的物质在身体中的水平的示数。对某些应用来说，该控制单元被配置成通过监测选自以下的性质来确定所述示数：所述功能细胞的性质、以及所述含叶绿素元件的性质。对某些应用来说，所述物质包括葡萄糖，并且所述控制单元适于确定葡萄糖水平的示数。对某些应用来说，所述功能细胞包括胰腺 β 细胞。

根据本发明的一个实施方案，还提供了与所述功能细胞一起使用的装置，所述装置包括：

适于植入个体体内并用以容纳所述功能细胞的腔室，所述腔室包括含叶绿素元件；

配置成向所述含叶绿素元件提供光照的光源；

适于驱动所述光源来提供串联脉冲光照的控制单元。

根据本发明的一个实施方案，此外又提供了包括适于植入个体体内之腔室的装置，该腔室包括：

功能细胞；

含叶绿素元件；和

贮氧器。

对某些应用来说，所述含叶绿素元件的至少一部分包括完整的光合细胞。可替代地或另外地，所述含叶绿素元件的至少一部分包括分离的叶绿体。对某些应用来说，所述含叶绿素元件包括藻类细胞的叶绿素。对某些应用来说，所述含叶绿素元件包括专性光能自养生物的叶绿素。

对某些应用来说，所述功能细胞和所述含叶绿素元件中至少一种被包含在贮氧器中。

对某些应用来说，所述腔室涂有血管生长因子。

对某些应用来说，所述贮氧器包括全氟化碳化合物。可替代地或另外地，该贮氧器包括血红蛋白。进一步可替代地或另外地，该贮氧器包括硅酮。

对某些应用来说，所述贮氧器包括水基材料。对某些应用来说，

该水基材料包括水凝胶，例如藻酸盐和/或琼脂糖。

对某些应用来说，所述贮氧器包括凝胶基质。对某些应用来说，所述功能细胞和所述含叶绿素元件被包埋在该凝胶基质中。

对某些应用来说，该装置包括配置成向所述含叶绿素元件提供光照的光源；以及适于驱动所述光源提供串联脉冲光照的控制单元。对某些应用来说，该控制单元适于根据所述贮氧器的至少一种氧存储特性来设定至少一种脉冲参数。

根据本发明的一个实施方案，此外又提供了用于与功能细胞一起使用的装置，该装置包括适于植入个体体内并容纳功能细胞的腔室，该腔室包括：

含叶绿素的元件；和
贮氧器。

根据本发明的一个实施方案，还进一步提供一种装置，其包括：

适于植入个体体内皮下的腔室，该腔室包括功能细胞；以及

适于置于邻近皮肤的体外并通过皮肤将氧传输到功能细胞的氧发生器。

对某些应用来说，所述氧发生器适于直接靠着皮肤放置。

对某些应用来说，所述装置包括适于以增强氧扩散通过的方式处理皮肤的处理单元。

对某些应用来说，所述氧发生器适于利用电解来产生氧。

对某些应用来说，所述腔室涂有血管生长因子。

对某些应用来说，所述氧发生器适于置于皮肤以内 1-15mm。对某些应用来说，所述氧发生器适于置于皮肤以内 10mm。

对某些应用来说，该装置包括适于活化和失活氧发生器的控制单元。对某些应用来说，该控制单元被配置成当功能细胞附近的氧浓度低于第一阈值时活化该氧发生器并且当功能细胞附近的氧浓度高于第二阈值时失活该氧发生器。

在一个实施方案中，所述功能细胞能释放物质，且所述腔室包括一个或多个可透过该物质但基本不透过该功能细胞的壁，以便该物质

被释放至身体。对某些应用来说，该功能细胞选自：胰岛细胞、肝细胞、甲状腺细胞、甲状旁腺细胞、神经细胞、卵巢细胞、肾上腺细胞、肾皮质细胞、血管内皮细胞、胸腺细胞、卵巢细胞、睾丸细胞、基因工程化细胞、克隆细胞和干细胞。作为替代，该功能细胞包括胰腺 β 细胞。

在一个实施方案中，所述功能细胞能执行选自以下的至少一种作用：吸收来自身体的物质，以及降解来自身体的物质。对某些应用来说，该功能细胞包括肝细胞。

对某些应用来说，该装置包括适于确定所述功能细胞对其敏感的物质在体内之水平的示数的控制单元。对某些应用来说，该控制单元适于通过监测所述功能细胞的性质来确定所述示数。

对某些应用来说，所述物质包括葡萄糖，并且所述控制单元适于确定该葡萄糖水平的示数。对某些应用来说，功能细胞包括胰腺 β 细胞。

根据本发明的一个实施方案，还提供了与功能细胞一起使用的装置，所述装置包括：

适于植入个体体内皮下并且容纳所述功能细胞的腔室；和

适于置于邻近皮肤的体外并通过皮肤将氧传输到功能细胞的氧发生器。

根据本发明的一个实施方案，进一步提供了包括适于植入个体体内之腔室的装置，所述腔室包括：

功能细胞；

含叶绿素元件；和

透气但不透液体的膜，其配置成将所述含叶绿素元件与以下至少之一相分离：(a) 所述功能细胞，和 (b) 体液。

对某些应用来说，所述膜配置成将所述含叶绿素元件与所述功能细胞相分离。可替代地或另外地，该膜被配置成将该含叶绿素元件与体液相分离。作为替代，该膜被配置成将该含叶绿素元件与所述功能细胞和体液相分离。

对某些应用来说，所述含叶绿素元件包括藻类细胞的叶绿素。

对某些应用来说，所述腔室包括贮氧器。

在一个实施方案中，所述功能细胞能释放物质，且所述腔室包括一个或多个对所述物质可透过但对所述功能细胞基本不透过的壁，以便所述物质被释放至身体。

在一个实施方案中，所述功能细胞能执行至少一种选自以下的作
用：吸收来自身体的物质，以及降解来自身体的物质。

在一个实施方案中，所述装置包括光源，其被配置成给所述含叶
绿素的元件提供光照。对某些应用来说，所述装置包括控制单元，其
适于驱动所述光源提供串联脉冲光照。可替代地或另外地，该装置包
括控制单元，其适于驱动所述光源在交替的“开”和“关”期间间歇地提
供光照。

根据本发明的一个实施方案，还进一步提供了一种方法，其包括
将容纳所述功能细胞和所述含叶绿素元件的腔室植入个体体内，所述
含叶绿素元件包括专性光能自养生物的叶绿素。

根据本发明的一个实施方案，还提供了一种方法，其包括将所述
功能细胞和所述含叶绿素元件加载入适于植入个体体内的腔室中，所
述含叶绿素元件包括专性光能自养生物的叶绿素。

根据本发明的一个实施方案，进一步提供了一种方法，其包括：
将容纳所述功能细胞和所述含叶绿素元件的腔室植入个体体内；
和

以串联脉冲向所述含叶绿素的元件提供光照。

根据本发明的一个实施方案，还进一步提供了一种方法，其包括
将包括贮氧器并容纳功能细胞和含叶绿素元件的腔室植入个体体内。

根据本发明的一个实施方案，另外还提供了一种方法，其包括：
将容纳功能细胞的腔室皮下植入个体体内；
在体外产生氧；和
通过皮肤将氧传输至所述功能细胞。

根据本发明的一个实施方案，另外又提供了一种方法，其包括：
将功能细胞和含叶绿素元件置于腔室中；

使用透气但不透液体的膜将所述含叶绿素元件与以下至少之一相分离：(a) 所述功能细胞，和 (b) 体液；和

将所述腔室植入个体体内。

从以下对其实施方案以及附图的详细描述中，将更充分地理解本发明，其中：

附图说明

图 1 是根据本发明的一个实施方案，容纳功能细胞的装置的示意图；

图 2 是显示根据本发明的一个实施方案所测量试验结果的图；

图 3 是根据本发明的一个实施方案，容纳功能细胞的另一种装置的横截面示意图。

具体实施方式

图 1 是根据本发明的一个实施方案的装置 10 的示意图。装置 10 包含腔室 20、光源 22 以及控制单元 24。腔室 20 适于植入对象体内并包含功能细胞 30 和含叶绿素的元件 32。(图中的元件，比如功能细胞 30 和含叶绿素的元件 32，是高度示意性地显示，而并非按比例绘制。) 典型地，含叶绿素的元件 32 包括完整的光合细胞和/或分离的叶绿体。含叶绿素的元件 32 给功能细胞 30 供氧和/或消耗由功能细胞 30 产生的二氧化碳。腔室 20 典型地含凝胶基质 33，其中包埋有功能细胞 30 和含叶绿素的元件 32。凝胶基质 33 包含例如藻酸盐、聚赖氨酸、壳聚糖、聚乙烯醇、聚乙二醇、琼脂糖、明胶或 k-卡拉胶。对某些应用来说，除了凝胶基质 33 以外或代替凝胶基质 33，腔室 20 包含一种或多种与微藻相容的流体。装置 10 典型地但非必需地具有少于 200 cc 的总体积，例如少于 50 cc。

腔室 20 具有一个或多个壁，其适于透过养分和由功能细胞 30 和/或含叶绿素元件 32 所产生、分泌、摄取和/或吸收的物质。所述的壁典型地也将所述细胞与身体成分相免疫隔离。例如，所述的壁可包含聚氯乙烯丙烯酸共聚物、纤维素酯、纤维素乙酸酯或生物相容性聚合物。对某些应用来说，所述的壁含有适于缓慢释放抗纤维化因子和/或抗炎因子(例如可的松)的材料。典型地，所述壁的截留分子量为

约 50 至约 500,000 道尔顿, 比如约 50 至约 1,000 道尔顿, 约 1,000 至约 10,000 道尔顿, 约 10,000 至约 40,000 道尔顿, 约 40,000 至约 70,000 道尔顿, 约 70,000 至约 250,000 道尔顿, 或者约 250,000 至约 500,000 道尔顿。对某些应用来说, 所述壁用能抑制纤维化过度生长的抗纤维蛋白涂层进行涂覆。

典型地, 腔室 20 适于容纳与含叶绿素元件 32 相混合的功能细胞 30, 以便功能细胞 30 不与含叶绿素元件 32 相分离。作为替代, 腔室 20 包含两个或更多个区室 (例如被一个或多个膜隔开), 其中一些区室容纳功能细胞 30, 另一些容纳含叶绿素的元件 32。例如, 可使用上述 Vardi 等的专利申请'983 和'069 中描述的技术, 参见其附图 1A 和 1B。对某些应用来说, 含叶绿素的元件 32 通过透气但不透液体的膜与功能细胞 30 和/或其它体液分隔开。对某些应用来说, 功能细胞 30 和/或含叶绿素的元件 32 分散于腔室 20 中液体介质或基质内。可替代地或另外地, 功能细胞 30 和/或含叶绿素的元件 32 结合至基底比如腔室 20 的一个或多个壁。

对某些应用来说, 适于将腔室 20 植入对象皮肤之下或腹膜内。对某些应用来说, 所述腔室为棱形 (例如直角棱形, 如图 1 所示)、长管状元件、薄片、球或适于特定应用的其它合适形状。

在本发明的一个具体实施方案中, 腔室 20 包含贮氧器, 其典型包含贮存和释放氧的材料, 例如对所述贮氧器附近氧浓度敏感的材料。可用作贮氧器的示例性材料包括但不限于: 全氟化碳化合物、血红蛋白、硅酮、水基材料 (例如水凝胶, 比如藻酸盐或琼脂糖或其混合物)、以及上述在美国专利 6,630,154 中描述的材料。对某些应用来说, 凝胶基质 33 包含和/或用作贮氧器。所述贮氧器典型地存贮由含叶绿素元件 32 产生的超过功能细胞 30 当前需要的部分氧, 并且如果后来由含叶绿素元件 32 产生的氧不足时, 释放所贮存的氧。

光源 22 适于给含叶绿素的元件 32 提供光照。对某些应用来说, 光源 22 包含发光二极管 34, 其可例如排列成阵列。典型地, 光源 22 被配置成发出具有从约 400 到约 800 nm 之间一个或多个波长的光, 例如从约 630 到约 670 nm。对某些应用来说, 光源 22 与腔室 20 的至少一个壁物理性结合, 而对于其它应用而言光源 22 不与腔室结合, 而是适于定位于所述腔室附近, 或植入对象内或在对象外部。在后一种

情况下,对某些应用来说来自光源 22 的光穿过对象皮肤,以到达装置 10 的其余部分。

控制单元 24 被配置成驱动光源 22 给腔室 20 提供适合的光照,典型地保持氧浓度在约 30 到约 120 mmHg 之间。在本发明的一个实施方案中,控制单元 24 被配置成在交替的“开”和“关”期间间歇性地驱动光源 22,使得光源在“开”期间而不在“关”期间提供光照。例如,每个“开”期间可持续约 0.5 分钟到约 5 分钟,或约 5 分钟到约 5 小时,每个“关”期间可持续约 0.5 分钟到约 5 分钟,或约 5 分钟到约 5 小时。每个“开”期间的持续时间典型地为每个“关”期间持续时间的约 10% 到约 1000%,比如为每个“关”期间持续时间的约 50%到约 200%。

对于那些腔室 20 包含贮氧器且控制单元 24 被配置成在交替的“开”和“关”期间间歇性地驱动光源 22 的应用来说,所述贮氧器典型地贮存由含叶绿素元件 32 利用由其在“开”期间持续时间内吸收的光所产生的部分氧,并在含叶绿素的元件 32 不产生氧时释放所贮存的氧供功能细胞 30 使用。对某些应用来说,控制单元 24 被配置成根据贮氧器的至少一种氧贮存性质来设定“开”和/或“关”期间的至少一个参数。

在交替的“开”和“关”期间提供光照一般地可防止含叶绿素元件 32 的氧化,否则如果元件 32 的密度相对较高,可能在用于给元件 32 照明的一些光强度下会发生这种氧化。

参见图 2,其显示了根据本发明的一个实施方案所测量的试验结果。将单细胞藻类固定于板形藻酸盐凝胶基质中。给所述基质以交替的“开”和“关”时段照明,每个“开”时段持续约 5 分钟,每个“关”时段持续约 5 分钟。用针型克拉克氧电极测量基质内氧浓度。从图中可看出,在“开”期间基质内的氧浓度增加,因为基质存贮了由发生于藻类中的光合作用产生的氧。在“关”期间,基质内的氧浓度降低,因为藻类消耗了所贮存的氧。

在本发明的一个实施方案中,控制单元 24 被配置成驱动光源 22 提供串联脉冲比如方波脉冲的光照。例如,每一脉冲可持续约 50 到约 1000 纳秒,或持续约 1 到约 5000 微秒,随后是持续约 4000 到约 10,000 纳秒的不提供光照的时段。例如,可在每个持续约 700 到约 900 纳秒比如约 800 纳秒的时段期间提供光照,这些时段被每个持续约 4000 到

约 6000 纳秒比如约 5000 纳秒的在此期间不提供光照的时段分隔开。对某些应用来说，这些给光和不给光的时段分别对应叶绿素一般地吸收和利用光能的自然时段。对于控制单元 24 被配置成以交替的“开”和“关”时段驱动光源 22 的应用来说，所述控制单元驱动所述光源以只在“开”时段期间施加串联脉冲。

以串联脉冲提供光照一般地可减少装置 10 的能耗，和/或提供对由含叶绿素元件 32 产氧量的控制，和/或提供对由含叶绿素元件 32 消耗二氧化碳的量的控制。此外，提供串联脉冲光照一般地可防止含叶绿素元件 32 的氧化，否则如果给元件 32 的密度相对较高，可能会在给元件 32 充足照明所必需的光强度下发生这种氧化。

对某些应用来说，控制单元 24 根据对功能细胞 30 和/或含叶绿素元件 32 的一个或多个所感测参数来调节一个或多个脉冲参数和/或“开”/“关”时段。例如，腔室 20 可包含检测功能细胞 30 和/或含叶绿素元件 32 附近氧浓度的氧传感器（未显示）。

装置 10 典型地包含功率源 36，其位于腔室 20 中的控制单元 24 中，或被植入对象体内或在对象体外。典型地，功率源 36 包含电池，其可为可充电的，可以是或者无线或者有线的。

在本发明的一个实施方案中，含叶绿素的元件 32 包括专性光能自养生物的叶绿素。如本申请包括权利要求中所用，专性光能自养生物为一种生物，其在装置 10 的普通使用条件下基本上仅通过光合作用产生能量，并且基本上不能使用周围环境中的有机材料作为能量源。因此，这样的专性光能自养生物基本上不能在暗处于有机介质中生长。（参见例如 Smith AJ, "Acetate assimilation by *Nitrobacter agilis* in relation to its 'obligate autotrophy,'" *Journal of Bacteriology* 95:844-855 (1968), 其在此引入作为参考。) 适合的专性光能自养生物包括但不限于：某些蓝细菌（以前称为蓝绿藻）、某些硫杆菌以及绿菌属的细菌。

可替代地或另外地，含叶绿素的元件 32 包括单细胞藻类或者其它的自养型或兼养型光合细胞。

在本发明的一个实施方案中，功能细胞 30 包括 β 细胞、 α 细胞、其它胰岛细胞、肝细胞、神经细胞、肾皮质细胞、血管内皮细胞、甲

状腺细胞、甲状旁腺细胞、肾上腺细胞、胸腺细胞、卵巢细胞和/或睾丸细胞。

在本发明的一个实施方案中，装置 10 被配置成：

- 治疗具有以下特征的病况：所述功能细胞的天然群体不足或缺乏，或这些细胞的有效性降低，从而导致由该细胞分泌的有益物质如激素或神经递质的供应不足。容纳在腔室 20 中的功能细胞 30 分泌所述有益物质。例如，功能细胞 30 可包括 β 细胞，装置 10 可配置成治疗 I 型或 II 型糖尿病。本文包括权利要求书中使用的" β 细胞"包括分离的 β 细胞和/或胰岛中的 β 细胞和/或干细胞来源的胰岛素产生细胞、和/或源于肿瘤的胰岛素产生细胞、和/或基因工程化胰岛素产生细胞，和/或转分化的非 β 细胞来源的胰岛素产生细胞、和/或任何胰岛素产生细胞、和/或不同来源的胰岛素产生细胞的混合物。
- 治疗具有以下特征的病况：所述功能细胞的天然群体不足或缺乏，或这些细胞的有效性降低，从而导致该细胞对物质（例如毒性物质）的摄取、吸收和/或降解不足。例如，功能细胞 30 可包括肝细胞，装置 10 可配置成摄取各种毒性物质。
- 感测功能细胞 30 对其敏感的身体成分的水平。装置 10 被配置成通过监测一般地与所述成分水平相关的功能细胞 30 和/或含叶绿素元件 32 的性质来感测所述成分，所述性质通常与该成分的水平相关联。例如，装置 10 可监测由含叶绿素元件 32 产生的氧水平。可替代地或另外地，装置 10 适于使用用于监测功能细胞 30 的电或光性质的技术来检测成分比如葡萄糖，如在前述美国专利 5,101,814 中所述。对某些应用来说，功能细胞 30 包括 β 细胞，装置 10 被配置成通过直接或间接监测所述 β 细胞的活性来感测葡萄糖水平。

对于其中功能细胞 30 包括 β 细胞的应用而言，含 β 细胞的胰岛的数目典型为约 10,000 到约 600,000（例如约 100,000 到约 600,000），和/或 β 细胞的数目典型为约 1 千万到约 6 亿（例如约 1 亿到约 6 亿）。发明人相信胰岛和/或 β 细胞的这些数目低于常规 β 细胞移植技术中典型使用的数目，这至少部分因为使用本发明所述技术对 β 细胞来说可获得更高的氧浓度。对某些应用来说，功能细胞 30 包括少于 10,000

个胰岛和/或少于1千万个 β 细胞。对某些应用来说， β 细胞在植入后增殖，从而在植入后增加了其数量。

对某些应用来说，功能细胞包括单个细胞、细胞簇、或切除组织块。组织或细胞可包括例如从供体动物取出的组织或细胞、通过繁育或培养供体组织和细胞而获得的组织或细胞、得自活细胞系的细胞、和/或得自基因工程的细胞。对某些应用来说，所述组织或细胞是人或动物来源的。可代替地或另外地，所述组织或细胞是基因工程化的、克隆细胞、和/或源于干细胞。对某些应用来说，所述组织或细胞是自体的；可代替地，所述组织或细胞对于所述对象细胞来说是异源的。

现在参考图3，其为根据本发明的一个实施方案的装置50的横截面示意图。装置50包含腔室60，其包含功能细胞70。除了在下文描述的以外，腔室60通常与上文参考图1描述的腔室20类似。腔室60典型地不包括含叶绿素的元件。腔室60适于皮下植入对象身体皮肤72以下。装置50还包含氧发生器74，其适于放置到皮肤72附近的体外。典型地，氧发生器74适于直接贴靠于皮肤放置。氧发生器74产生氧，其穿过皮肤72并进入腔室60，在此功能细胞70能利用氧。对某些应用来说，预先处理皮肤72以增强氧通过其扩散。此预处理可包括机械、电、化学和/或生物（例如VEGF）预处理。例如，电预处理可使用Avrahami的美国专利6,148,232中描述的技术进行施加。例如氧发生器74也可使用电解或已知产生氧的其它技术。例如，对某些应用来说，氧发生器74包含小容器比如圆柱体，例如长约8cm直径约1cm。

在本发明的一个实施方案中，在植入腔室20（图1）或腔室60（图3）之前，将血管生长因子施用到植入部位附近。例如，可在植入前几天或几周施用所述血管生长因子。血管生长因子通常促进植入部位附近的毛细血管生长，其通常经由血液循环增加对所述腔室的氧输送。血管生长因子包括例如血管内皮生长因子（VEGF）、血小板来源的生长因子（PDGF）、血管通透性生长因子（VPF）、碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）或转化生长因子 β （TGF- β ）。

在本发明的一个实施方案中，在植入之前以血管生长因子涂覆腔室20或腔室60。例如，可使用在Giampapa的美国专利5,443,508中描述的技术，其在此引入作为参考。

对某些应用来说，装置 50 包含控制单元 80，其适于活化和失活氧发生器 74。对某些应用来说，控制单元 80 配置成当功能细胞 70 附近氧浓度低于第一阈值（例如约 30 至约 50 mmHg 的阈值，比如约 40 mmHg）时活化氧发生器 74，并且当功能细胞 70 附近氧浓度高于第二阈值（例如约 80 至约 100 mmHg 的阈值）时失活氧发生器 74。

对某些应用来说，本发明中描述的技术与前述 Vardi 等在专利申请'983 和'069 中描述的技术联合使用。

对于本领域的技术人员来说，可以理解本发明不限于以上所显示和描述的内容。相反，本发明的范围包括以上所述各种特征的组合及其亚组合，以及本领域技术人员通过阅读前述说明而可以作出的不属于现有技术的变化和修改。

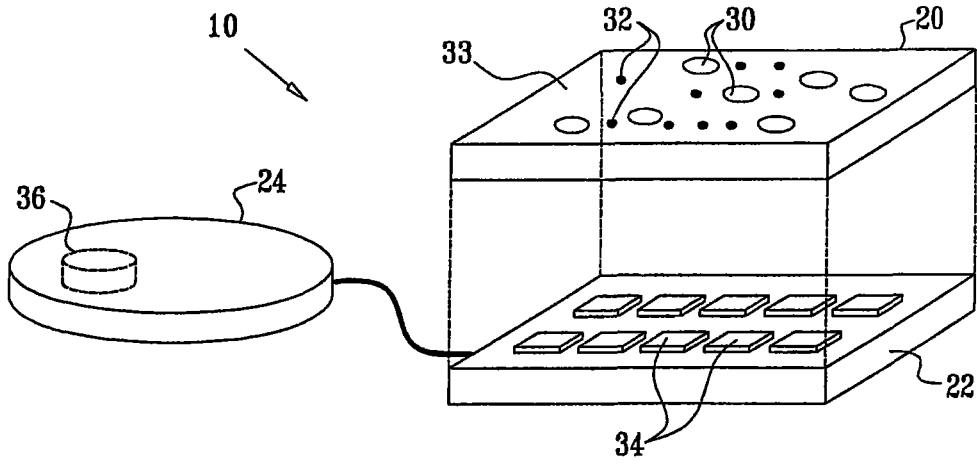


图1

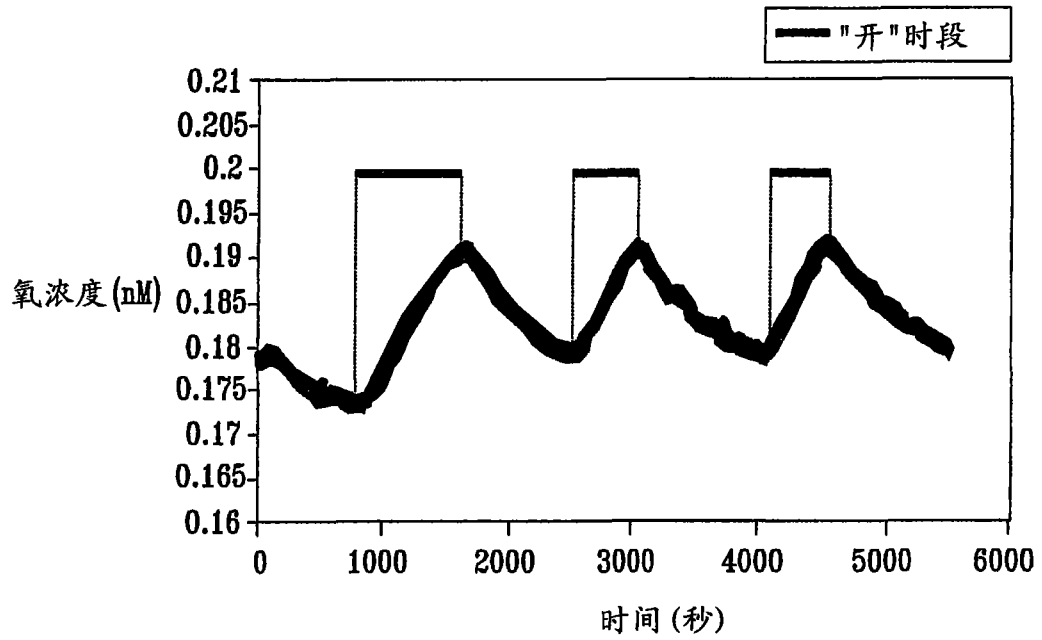


图2

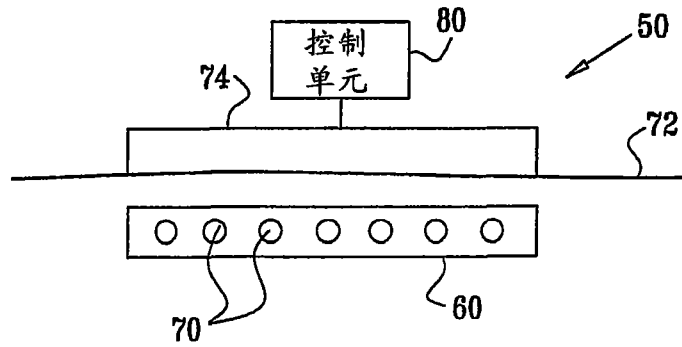


图3